

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-517791

(P2001-517791A)

(43)公表日 平成13年10月9日 (2001.10.9)

(51)Int.Cl.⁷G 0 1 N 21/27
33/49

識別記号

F I

G 0 1 N 21/27
33/49テマコート[®] (参考)Z 2 G 0 4 5
K 2 G 0 5 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)

(21)出願番号 特願2000-513129(P2000-513129)
 (86) (22)出願日 平成10年9月24日(1998.9.24)
 (85)翻訳文提出日 平成12年3月27日(2000.3.27)
 (86)国際出願番号 PCT/IB98/01492
 (87)国際公開番号 WO99/15880
 (87)国際公開日 平成11年4月1日(1999.4.1)
 (31)優先権主張番号 60/060,018
 (32)優先日 平成9年9月25日(1997.9.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)

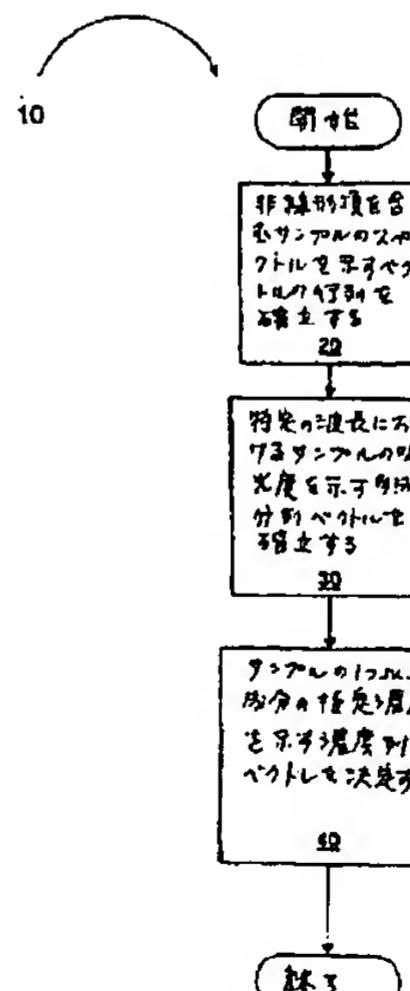
(71)出願人 バイエル コーポレイション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ
 02032, イースト ウォルボル, コ
 ニー ストリート 333
 (72)発明者 チルズ, ジェイムズ ジェイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ
 02038, フランクリン, ハンコック
 ロード 14
 (72)発明者 シャーラック, ロナルド エス.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ
 02146, ブルックリン, コルボーン
 クレセント 121
 (74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】濁度および高吸光度を有するサンプルの分光学的分析

(57)【要約】

濁度および/または高吸光度を有するサンプルの分析を行う方法が開示される。この分析は、透過率または吸光度に影響を与える複数の因子からの情報を利用する。これらの因子には以下が挙げられる: 濁っていないサンプルにおいて測定される吸光度、吸収しないサンプルにおいて測定される粒子および測定デバイスの制限に起因する散乱損失、サンプル吸収に起因するさらなる散乱損失、サンプルに起因する可変の光路長の影響、測定デバイスに起因する可変の光路長の影響、および追加の非線形効果。透過率または吸光度に影響を与えるさらなる因子を考慮に入れるこによって、より精密な分析が達成される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 分光学的分析を使用して多成分サンプルの1つ以上の成分の濃度の推定値を決定するための方法であって、

列ベクトルの行列を確立する工程であって、各列ベクトルが、特定の波長における該多成分サンプルの個々の成分の吸収スペクトルを示し、そして該行列の各列ベクトルの一部として非線形項を含む、工程と、

特定の波長における該多成分サンプルの吸収スペクトルを示す多成分列ベクトルを確立する工程と、

該行列および該多成分列ベクトルに基づく該多成分サンプルの1つ以上の成分の推定濃度を示す濃度列ベクトルを決定する工程と、
を包含する、方法。

【請求項2】 前記濃度列ベクトルを決定する工程が、前記多成分列ベクトルで前記列ベクトルの行列を割る工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 請求項1に記載の方法であって、前記非線形項が、濁っていないサンプルにおいて測定される吸光度、サンプル吸収に起因する散乱、非吸収サンプルにおいて測定される散乱損失、該サンプルに起因する可変の光路長の影響、および測定デバイスに起因する可変の光路長の影響、からなる群から選択される、方法。

【請求項4】 前記非線形項が前記吸光度の平方を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 前記非線形項が $\cosh(\alpha)$ を包含し、ここで、 α が前記多成分サンプルの前記個々の成分の吸光度である、請求項3に記載の方法。

【請求項6】 前記サンプルに起因する前記可変の光路長の影響が、該サンプル内の気泡の存在に起因する可変の光路長の影響を包含する、請求項3に記載の方法。

【請求項7】 前記サンプルに起因する前記可変の光路長の影響が、該サンプル内の障害物の存在に起因する可変の光路長の影響を包含する、請求項3に記載の方法。

【請求項8】 前記多成分サンプルが溶解血液を包含する、請求項1に記載

の方法。

【請求項9】 前記非線形項が、凝血塊を包含する前記サンプルに起因する可変の光路長の影響を包含する、請求項8に記載の方法。

【請求項10】 前記非線形項が、前記溶解血液の吸光度の平方を包含する、請求項8に記載の方法。

【請求項11】 多成分サンプルの1つ以上の個々の成分の濃度の推定値を決定するために残余ベクトルを決定する方法であって、

特定の波長における吸光度の第1列ベクトルから第1行列を決定する工程と、該第1行列と該多成分サンプルの未知の濃度の成分から推定されたスペクトルとを合わせることによって、第2行列を決定する工程と、

該サンプルについて測定された吸光スペクトルを表す第3行列を確立する工程と、

該第2行列および該第3行列から残余ベクトルを決定する工程と、を包含する、方法。

【請求項12】 前記残余ベクトルを決定する工程が、前記第3行列で前記第2行列を割ることを包含する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】 多成分サンプルの1つ以上の個々の成分の濃度の推定値を決定するための測定デバイスであって、該デバイスが、

励起シグナルを供給するための励起シグナル源と、その中にサンプルを維持するためのサンプルチャンバであって、該サンプルチャンバは該励起シグナル源と連絡している、サンプルチャンバと、該シグナルが該サンプルチャンバを通過した後で該励起シグナルを検出するよう作用する検出器と、

該検出器と連絡している処理要素であって、該処理要素が該検出器から受け取ったデータから濃度推定値を提供するように作用し、該濃度推定値が少なくとも1つの非線形項の影響を反映する、処理要素と、を包含する、測定デバイス。

【請求項14】 請求項13に記載の測定デバイスであって、前記線形項が、濁っていないサンプルにおいて測定される吸光度、サンプル吸収に起因する散

乱、非吸収サンプルにおいて測定される散乱損失、該サンプルに起因する可変の光路長の影響、および測定デバイスに起因する可変の光路長の影響、からなる群から選択される、測定デバイス。

【請求項15】 前記非線形項が前記吸光度の平方を包含する、請求項13に記載の測定デバイス。

【請求項16】 前記多成分サンプルが溶解血液を包含する、請求項13に記載の測定デバイス。

【請求項17】 前記非線形項が前記溶解血液の吸光度の平方を包含する、請求項16に記載の測定デバイス。

【請求項18】 前記非線形項が、前記多成分サンプルの吸光度の展開におけるより高次の項を包含する、請求項13に記載の測定デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、35 U. S. C. § 119 (e) における、仮出願番号第60/060, 018号（1997年9月25日出願）に対する優先権を主張し、この出願の開示は、本明細書中で参考として援用される。

【0002】

(連邦政府に支援された研究または開発に関する宣誓)

適用なし

(発明の背景)

多成分サンプルの1つ以上の成分の濃度を推定することは、典型的には、分光学的分析によって行われる。一般的に、サンプル中に他成分が存在すると、サンプル中の一つの成分の濃度を一回の測定によって決定することが困難になる。複数の測定が必要とされ、特定の成分の濃度をこれらの測定から決定するために、多変量技術が使用される。ある仮定が、サンプル測定スペクトルについてなされ得る。多成分サンプルの各成分は、個々の吸収スペクトルを有し、この多成分サンプルの吸収スペクトルは、この多成分サンプル中の各成分の吸収スペクトルの一次結合であると仮定され得る。さらに、この多成分サンプルの各成分の吸収スペクトルは、この多成分サンプル中の成分の濃度と直線的に比例する。

【0003】

濁った不均一なサンプルにおける吸収の分析は、困難であることが分かっており、このサンプルが高い吸収を有する場合、さらに複雑である。線源は、サンプルを介して放射（典型的には光）を提供し、検出器が、サンプルを通る放射量を検出する。濁ったおよび/または高吸光度のサンプルの場合、提供された光のいくらかは散乱され、検出器で検出されないようになり得る。さらに、検出され散乱された光は、遠回りの経路でサンプルを横断したかもしれません、複数の光路長を生じる。散乱により生じるすべてのこれらの効果は、分析されるサンプルの吸光度因子の誤った読みとりを導く。さらに、いくつかの濁ったサンプルは、吸収が起こらない比較的大きな粒子間空間からなり得、従って、いくらかの光を減衰せ

すに通過させ得る。これはまた、サンプルの吸光度因子の誤った読みとりを生じ得る。この特定の例は、ヘモグロビンについての全血の分析にある。

【0004】

伝統的に、ヘモグロビンについて全血を分析する場合、その血液は、濁度を取り除くために前処理されなければならず、分析機器の最適な吸光度範囲内で測定が行われることを保証するために、調節されなければならない。血液の濁度は、ヘモグロビンを遊離するために、サンプル中の赤血球を破壊することによって、減少されるかまたは除去される。その吸光度は、血液の希釈によるか、または細胞サンプル細胞寸法の適切な選択によって調節される。

【0005】

濁ったおよび／または高吸光度のサンプルの分析を行うための従来の試みは、散乱した光および直接透過した光を収集する特殊な装置を利用することを含んでいた。他では、散乱した光および直接透過した光を収集するための積分球を利用していた。さらなる試みでは、特定の用途用に選ばれたあらかじめ選択された単色波長のみを利用した。サンプルを前処理することなしに、また特殊な光収集デバイスを利用することなしに、濁ったおよび／または高吸光度サンプルの分析を行うことが望ましい。

【0006】

(発明の簡単な要旨)

濁度および／または高吸光度を有するサンプルの分析を行うための方法および装置を開示する。この分析は、サンプルを介しての光の透過または吸収に影響を与える複数の因子からの情報を利用する。これらの因子には以下が挙げられる：濁っていないサンプルにおいて測定される吸光度、粒子に起因する散乱損失および非吸収サンプルにおいて測定される測定デバイスの制限、サンプル吸収に起因するさらなる散乱損失、サンプル（散乱、気泡、障害物など）に起因する可変の光路長の影響、測定デバイスに起因する可変の光路長の影響、ならびにさらなる非線形効果。透過率または吸光度に影響を与えるさらなる因子を考慮に入れることによって、より精密な分析が達成される。

【0007】

本発明は、多成分サンプルの成分濃度決定の一部として非線形因子を考慮に入れることによって、散乱、気泡、障害物などの存在下で、多成分サンプルの成分濃度のより精密な推定を提供し得る。

【0008】

本発明は、以下の詳細な説明から、添付の図面を合わせて考慮に入れて、より十分に理解される。

【0009】

(発明の詳細な説明)

濁ったおよび／または高吸光度を有するサンプルの吸収スペクトルの分析は、従来の分光学的装置を使用して行われ得る。サンプルの吸収スペクトルの分析は、透過率とは反対に、吸光度の点で記載される。吸光度は、放射を吸収する物質層の能力として定義され、一方、本願の目的のための透過率は、そのさらに遠い境界に達する吸収物質の層に入った放射エネルギーの割合として定義される。吸光度と透過率との間の関係は、以下の等式によって定義される：

$$a = - \ln t$$

ここで： a は吸光度であり、そして

t は透過率である。

理想的なサンプルの測定されるスペクトルは以下のようにして記載され得る：

$$a = E * c$$

ここで： a は、特定の波長での吸光度を示す列ベクトルであり、

E は、列ベクトルの行列であり、それぞれが、特定の波長における成

分または因子のスペクトルを示し、そして

c は、成分または因子の特定の濃度を記載する列ベクトルであり、これには、散乱項が挙げられ得る。

【0010】

非線形であるサンプル（例えば、不均一なサンプル）の測定を試みる場合、または散乱および装置構成がサンプルを透過する光に複数の光路長を持たせる場合に、困難が生じる。この複数の光路長にわたる透過率の加算平均は、上記のような透過率と吸光度との間の非線形関係により、吸光度の加算平均とはならない。

その代わりに、この場合の透過率の加算平均は、吸光度の非線形関数（例えば、 $\cosh(\alpha)$ ）により特徴付けられ得、これは次いで、その非線形項を追加の要素として処理することによる分析に含まれ得る。例えば、吸光度の平方は、この非線形項の優れた近似である。非線形項については、そのスペクトルは以下のようになる：

$$a = E_{n1} * c_{n1}$$

ここで： $E_{n1} \equiv [E | f(a)]$ ここで、 $f(a)$ は非線形項（単数または複数）であり、そして

$c_{n1} \equiv [c / c_{f(a)}]$ ここで、 $c_{f(a)}$ はその非線形項（単数または複数）と関連した濃度である。

【0011】

特定の実施例において、溶解血液についてのサンプルの不均一さまたは機器の影響を検出しそして補正するための非線形要素の使用が示される。この実施例では、サンプルチャンバ障害は、標準的光学測定と干渉する不均一な測定領域を生じる。多くのこれらの障害の性質は、血液が除外される領域を作り出すことである。この除外は、その領域についてのより高い光透過率を生じる。同一の溶血サンプルの2つの連続サンプルの例が、図1に示される。より高い吸光度を有するサンプルは、標準的に予測されるスペクトルを生じ、これは「標準」とラベルされる波形によって示される。障害を有するサンプルは、異常に低い吸光度を有し、これは、「障害」とラベルされる波形で示される。これらのスペクトル間の差異は、「差」とラベルされた破線として示される。この差異は、「標準²」（これはほぼぴったり「差」の波形と重なる）とラベルした負の定数を掛けられた標準吸光度の平方によってモデリングされる。

【0012】

公知の方法によって予測される割合およびtHbレベルを下の表1に示す。tHbレベルが降下し、また割合が劇的に変化することに留意されたい。

【0013】

【表1】

従来の方法

<u>tHb</u>	<u>Hhb</u>	<u>O2Hb</u>	<u>COHb</u>	<u>MetHb</u>	<u>散乱₁</u>	<u>散乱₂</u>	<u>溶解²</u>	<u>FIT</u>
------------	------------	-------------	-------------	--------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------------

14.79	-1.94	102	0.63	-0.4	-0.7		1.63E-04
12.37	8.17	82.39	3.24	6.2	-1.06		2.23E-03

本開示の方法を使用して同一の2つのサンプルについて予測された割合およびtHbレベルを下の表2に示す。この例では、tHb変化は0.3g/dL未満であり、最も悪い場合の割合の変化はおよそたった2%である。溶解²の推定値は、標準サンプルと比較して、障害サンプルについては、比較的大きな負の値であることにもまた留意すべきである。この大きな負の値は、たいていの障害について典型的であるが、いくつかの障害は正の値を生じ得る。

【0014】

【表2】

本開示の方法

<u>tHb</u>	<u>Hhb</u>	<u>O2Hb</u>	<u>COHb</u>	<u>MetHb</u>	<u>散乱₁</u>	<u>散乱₂</u>	<u>溶解²</u>	<u>FIT</u>
------------	------------	-------------	-------------	--------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------------

14.49	-0.73	99.91	0.69	0.13	-1.15	0.36	0.00592	7.68E-05
14.22	-2.22	99.16	2.75	0.31	0.76	-0.58	-0.0428	1.95E-04

本発明の方法は、まずその割合(100%O₂Hbを仮定する)を推定し、次いで、最小二乗分析において追加の要素としてこのスペクトルの平方を使用することによって行う。次いで、(最小二乗推定において得られた割合に基づく)この新たな推定スペクトルの平方を組み込み、次いで、そのプロセスを、その割合の値が収束するまで繰り返す。典型的には、最初の推定が良好である場合、2または3の繰り返しのみが必要とされる。

【0015】

この収束プロセスを、例として障害されたサンプルを使用して下の表3に例示する。

【0016】

【表3】

障害されたサンプルを用いた本開示の方法の収束

tHb	Hhb	O2Hb	COHb	MetHb	散乱1	散乱2	溶解 ²	FIT
-----	-----	------	------	-------	-----	-----	-----------------	-----

14.25	-1.69	99.15	2.25	0.3	0.81	-0.69	-0.0430	2.14E-04
14.22	-2.2	99.15	2.73	0.31	0.76	-0.58	-0.0428	1.95E-04
14.22	-2.22	99.16	2.75	0.31	0.76	-0.58	-0.0428	1.95E-04

溶解²の項の定義を以下のように示す。サンプルが不均一である場合またはサンプルを通る光路が単一の値にはならない場合（例えば、光が非常に分岐または収束する場合）、あるいはサンプルが気泡または他の障害物を含む場合、その透過率は、すべての光線の透過率の平均として定義される。前述したように、吸光度は透過率の負の対数である。単純さのためにまた一般性の喪失なしに、異なる光路長でサンプルを横断する2つのこのような光線のみを考える。これら2つの光線の吸光度は、それぞれ、 $\alpha + \delta$ および $\alpha - \delta$ として記載され得、ここで、 δ は、これらの光線によってとられる2つの光路間の吸光度の差を示す。次いで、測定される総吸光度は以下によって与えられる：

$$Abs = -\ln (e^{-\alpha + \delta} + e^{-\alpha - \delta}) / 2 \quad [WSGH1]$$

この式は、共通因数 $e^{-\alpha}$ を取り除くことにより単純化され得る。

【0017】

$$Abs = -\ln e^{-\alpha} - \ln (e^{\delta} + e^{-\delta}) / 2$$

この式をさらに単純化し、第2項が双曲線コサインを含むことを容認すると：

$$Abs = \alpha - \ln [\cosh \delta]$$

自然対数および双曲線コサインは、以下のような数列に展開され得る：

$$\cosh \delta = 1 + \delta^2 / 2! + \delta^4 / 4! + \dots$$

$$\ln 1 + x = x - x^2 / 2 + x^3 / 3 - \dots$$

吸光度の式にこれらの展開を使用して以下が得られる：

$$Abs = \alpha - \delta^2 / 2 (1 + \delta^2 / 12 + \delta^4 / 360 + \dots) + \delta^4 / 8 (1 + \delta^2 / 12 + \delta^4 / 360 + \dots)^2 + \dots$$

【0018】

合理的に小さな値の δ の場合、上の式はさらに以下のように単純化され得る：

$$A b s = \alpha - \delta^2 / 2$$

平均吸光度 α からの偏差 δ が概して α に比例するとの仮定を用いると、上の式は以下のようになる：

$$A b s = \alpha - k * \alpha^2$$

ここで k は比例定数である。

【0019】

この式は測定された吸光度 α をモデリングするために使用される近似の形態であることに留意すべきである。定数 k は最小二乗分析の間に決定される。このプロセスは、非線形項 α^2 を有するが、本発明の方法は、繰り返し線形最小二乗プロセスを使用し、このプロセスでは、その非線形項は追加の線形項（これは反復行程について固定される）として処理される。上記の展開式においてより高次の項が必要に応じて本明細書中に記載の分析に包含されることにもまた留意すべきである。

【0020】

本開示の方法は、一般的に図2において示される。この方法は、最初の工程20を含み、ここで、列ベクトルの行列が確立される。これらの行列の各列ベクトルは、特定の波長におけるサンプルの成分のスペクトルを示し、列ベクトルの行列の一部として非線形項をさらに包含する。この非線形項は、濁っていないサンプルにおいて測定される吸光度の影響、粒子に起因する散乱損失および測定装置の制限、吸収に起因するさらなる散乱損失、サンプルに起因する可変の光路長の影響、測定装置に起因する可変の光路長の影響、およびさらなる非線形効果を考慮に入れる。

【0021】

次の工程30では、特定波長で多成分サンプルの吸光度を示す、多成分列ベクトルが確立される。

【0022】

工程40では、1つ以上の成分の推定濃度を示す、濃度列ベクトルが、例えば、列ベクトルの行列を最初の列ベクトルで割ることによって、決定される。得られる推定濃度の列ベクトルは、先行技術の方法よりも正確である。なぜならば、

非線形因子の影響は、そこから第2の列ベクトルが決定される列ベクトルの行列の決定に集約されているからである。

【0023】

ある例においては、機器またはサンプルの影響は、演繹的分析によって決定することは困難である。例えば、異常分散としても公知であるサンプルの屈折率における変化は、サンプル成分の濃度とともに変化する散乱を引き起こす。この散乱は、分析の混成方法によってサンプルについての既知の情報を組み込む方法によって特徴付けられ得る。サンプルの未知の成分または装置の影響もまた、この方法を使用することによって考慮され得る。

【0024】

(濁っていないサンプルにおいて測定される)サンプルの吸収スペクトルは、サンプル成分の濃度を決定するために参照方法を使用することによって推定され、この情報をその成分の既知の吸収スペクトルと組み合わせることによって推定され得、これは、以下のように示される：

【0025】

【数1】

$$a_{ref} \approx E^* c_{ref}$$

ここで： a_{ref} は、推定された吸光度であり、
 E は、列ベクトルの行列であり、それぞれが、特定の波長での
成分または因子のスペクトルを示し、そして
 c_{ref} は、参照方法により評価した濃度である。

【0026】

この推定した吸光度を未知の濃度を有する既知の成分から推定された他のスペクトル（例えば、散乱および／またはその吸光度の平方）と合わせて、その合併したスペクトルを、公知の技術（例えば、最小二乗推定（LSE））を使用して、測定された吸光度を近似するのに使用する。

【0027】

【数2】

$$c_{\text{trial}} \approx (E'_{\text{trial}} * E_{\text{trial}})^{-1} * E'_{\text{trial}} * a_{\text{measured}}$$

ここで： E_{trial} は、合わせたスペクトル行列であり、そして

c_{trial} は、推定された濃度のベクトルである。

【0028】

推定されたスペクトルと測定されたスペクトルとの間の差または剩余は、その未知の成分（単数または複数）の近似である。推定されたスペクトルと測定されたスペクトルとの間のこの差は、後のサンプルの分析において、ベクトル（単数または複数）として使用される。部分的最小二乗法（PLS）、主成分回帰法（PCR）および古典的最小二乗法（CLS）等の技術が、残余スペクトルからベクトルを決定するために使用され得る。ついで、CLSがサンプルにおけるベクトルの濃度を得るために使用される。单一成分のみが既知である場合、その单一成分についてのベクトルが、PLSまたは主成分分析（PCA）の回帰技術、統く回帰試験を介して、決定され得る。

【0029】

【数3】

$$r_{\text{exp}} \approx E_{\text{trial}} * c_{\text{trial}} - a_{\text{measured}}$$

ここで： r_{exp} は残余スペクトルである。

【0030】

单一残余ベクトルを使用する分析は、以下の式によって示される：

【0031】

【数4】

$$c_{\text{new}} \approx (E'_{\text{new}} * E_{\text{new}})^{-1} * E'_{\text{new}} * a_{\text{measured}}$$

ここで： $E_{\text{new}} \equiv [E \mid v_{\text{res}}]$

（ v_{res} は残余項（単数または複数）からのベクトル（単数または複数）であり、 c_{new} は推定された濃度のベクトルである）。

【0032】

ここで図3を参照すると、未知のサンプル成分または影響についての残余ベクトルを決定するための方法50の流れ図が示される。最初の工程60では、特定

の波長における吸光度のベクトルの第1列からの第1行列の決定が行われる。次の工程70では、第2行列が、第1行列と未知の濃度または影響から推定したスペクトルとを合わせることによって決定される。次いで、工程80では、サンプルについての測定された吸収スペクトルを表す第3行列が決定される。工程90では、第2行列および第3行列から、残余ベクトルが決定される。次いで、この残余ベクトルが、後に測定されるサンプルにおけるサンプル濃度決定の一部として利用される。

【0033】

この特定の例は、溶解血液におけるヘモグロビンの測定にある。この分析に利用されるベクトルは、典型的には、目的の主ヘモグロビン成分（例えば、O₂Hb、HHb、COHb、MetHb）、副目的のヘモグロビン成分（SulfHbおよびCNMethylHb）、ならびにその散乱または干渉についての項である。従来の方法によるこの分析は、全血におけるヘモグロビンの精密測定には不適当であることが判明している。

【0034】

波長の乗則は、サンプル粒子散乱に起因する損失を近似し得る。単純散乱のスペクトル形状およびその重要性は、血液の成分および化学的性質とともに変化し、複数のパラメーターが適切な特徴付けには必要とされる。

【0035】

追加の測定の影響が、正確な測定については、包含されなければならない。上述したように、ヘモグロビンは赤血球中に集中し、合理的な光学測定に必要とされる短い光路長では、光によりサンプリングされる小数の細胞のみが生じる。この小さな数は、その測定にわたる細胞数における有意な変化を有する結果を導く。これらの変化は、非線形の吸光度変化を生じる。上記のように、これらの変化は、吸光度の平方により近似され得る。溶解血液の吸光度の平方は、測定された吸光度の平方よりも、良好な推定を生じる。

【0036】

ヘモグロビンは強力な吸収体であるので、その吸光度は、赤血球の屈折率における変化を生じる。この屈折率における変化は、単純な粒子散乱によってはあま

り良好には特徴付けられないさらなる散乱を生じる。各ヘモグロビン成分は独特のスペクトルを有するので、吸収により引き起こされる散乱は、全血のヘモグロビン組成に依存する。本開示の方法では、この総ヘモグロビン散乱は、異なるヘモグロビン成分からのヘモグロビン散乱の一次結合として処理される。

【0037】

さらなる実施例においては、全血におけるヘモグロビン分析が示される。

【0038】

最初の段階では、ヘモグロビン散乱を表すベクトルを決定する。

【0039】

【数5】

$$r_{\text{exp}} \approx E_{\text{trial}} \cdot C_{\text{trial}} \cdot a_{\text{measured}}$$

次いで、これらのサンプルについての参照値が、以下の式によって個々の残余ベクトルを決定するために使用される：

【0040】

【数6】

$$v_{\text{res}} \approx R_{\text{exp}} \cdot C'_{\text{ref}} \cdot (C_{\text{ref}} \cdot C'_{\text{ref}})^{-1}$$

ここで図4を参照すると、多成分サンプルの1つ以上の成分の推定濃度を決定するため分光学的分析を行うための測定装置100が示される。測定装置100は励起源110を包含し、励起源110はサンプルチャンバ120に励起シグナルを供給する。サンプルチャンバ120はその中に多成分サンプルを包含する。検出器130は、サンプルチャンバ120中でサンプルにより改変され得る励起シグナルを受け取る。処理要素140は検出器130に連結されるかまたはこれと一体化され得、多成分サンプルの成分濃度を決定する。この決定には、その決定の一部として線形効果を考慮に入れるという点で前述の方法を包含し、そしてこのようにして、多成分サンプルの成分濃度のより精密な推定が提供される。

【0041】

上記で示したように、本開示の方法および装置は、測定に対する非線形パラメータの影響を考慮に入れることによって、濁度および／または高吸光度を有する

サンプルのより精密な分析を提供する。この非線形項を多変量解析に組み入れることによって、その分析の精密さが増大される。

【0042】

本発明の好ましい実施態様を記載してきたが、当業者には、本開示の発明に様々な改変がなされ得ることはここで明らかとなる。それ故、本発明は記載した実施態様に限定されるべきではなく、添付の特許請求の範囲の精神および範囲によってのみ制限されることが申し述べられる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、通常のサンプルおよび障害されたサンプルの吸収スペクトルのグラフである。

【図2】

図2は、サンプルの分析を決定するための本開示の方法の流れ図である。

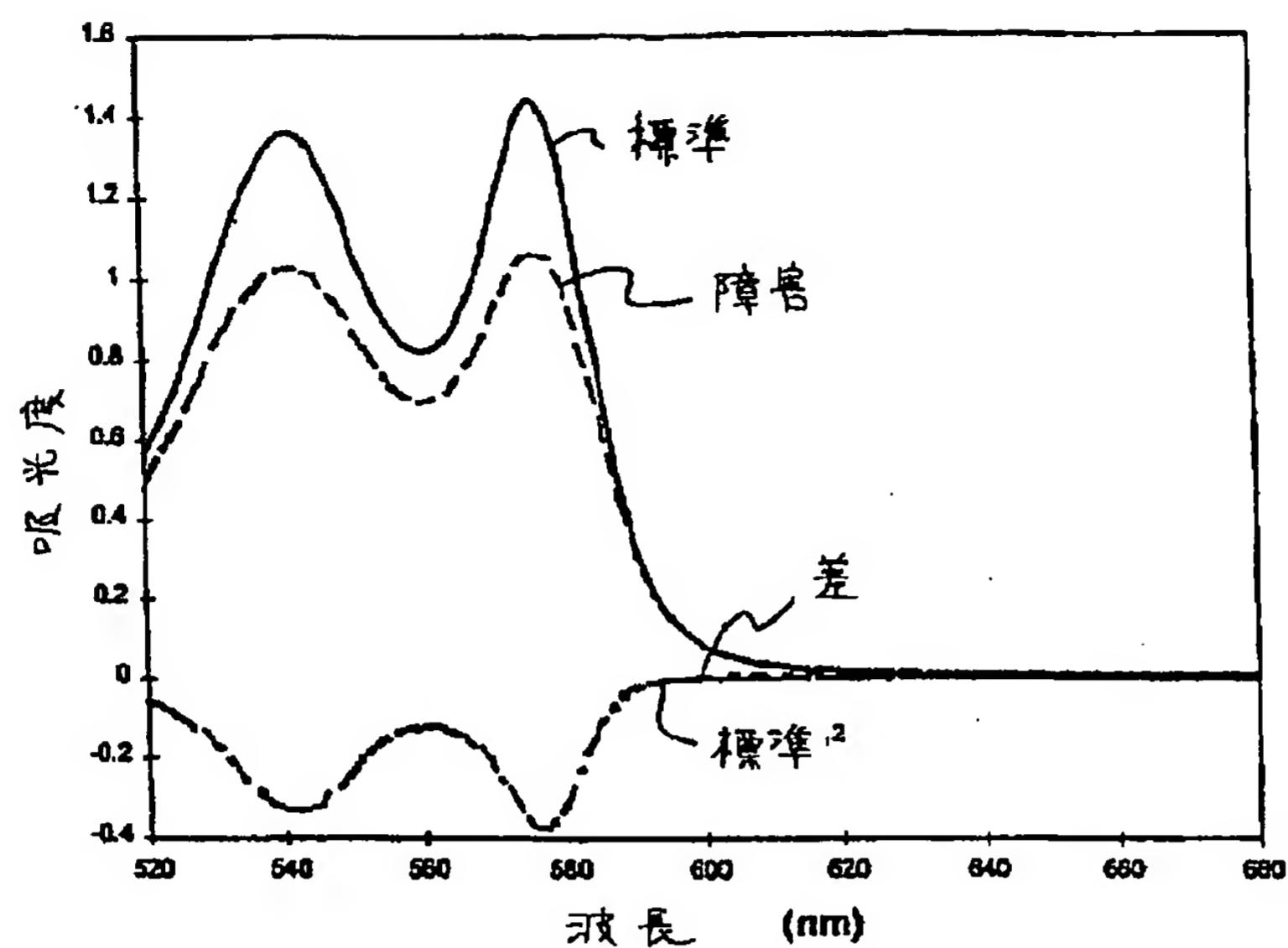
【図3】

図3は、サンプルの分析を決定するための残りのベクターを決定するための本開示の方法の流れ図である。

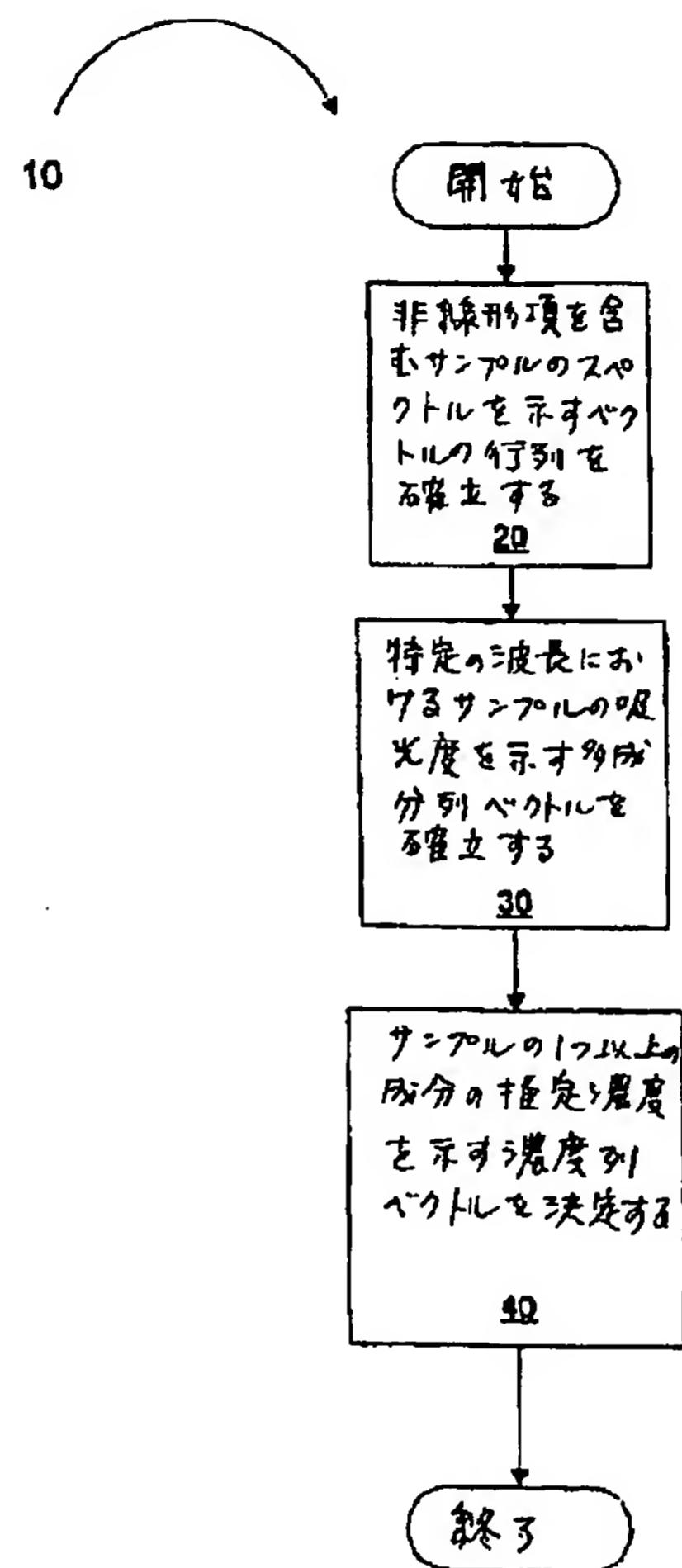
【図4】

図4は、本発明の分光計のブロック図である。

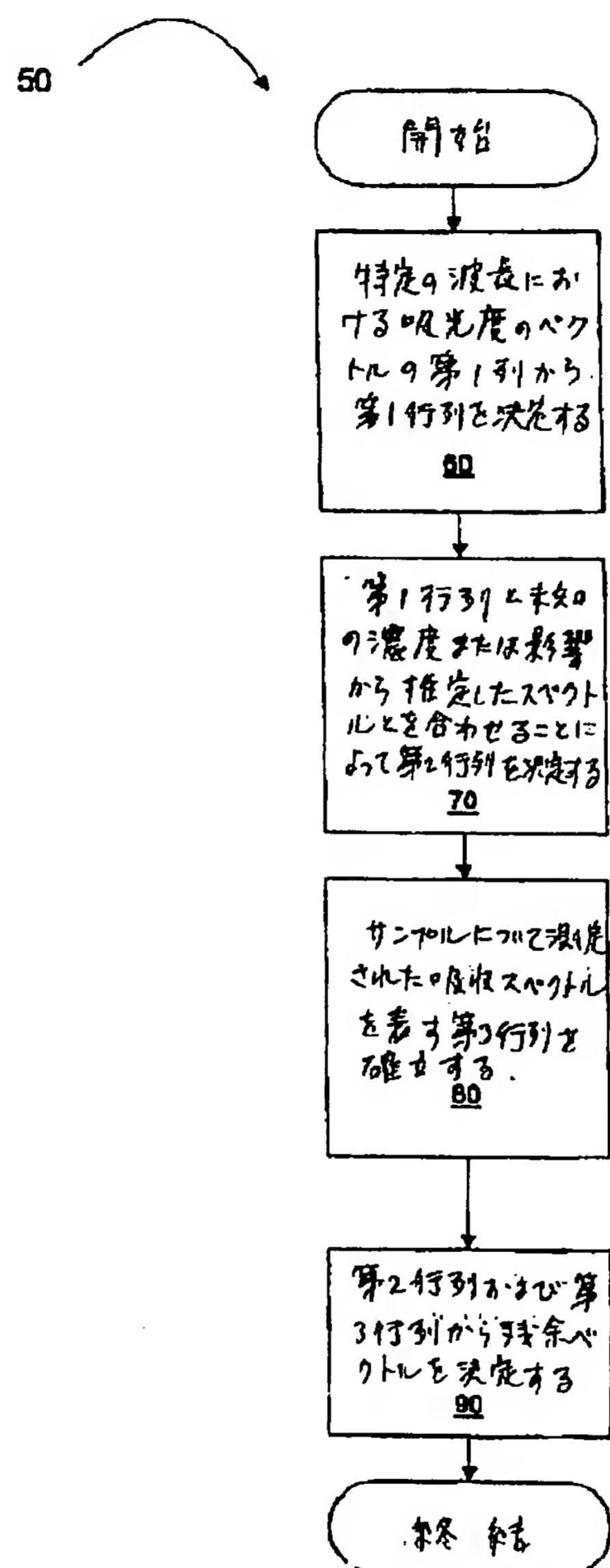
【図1】



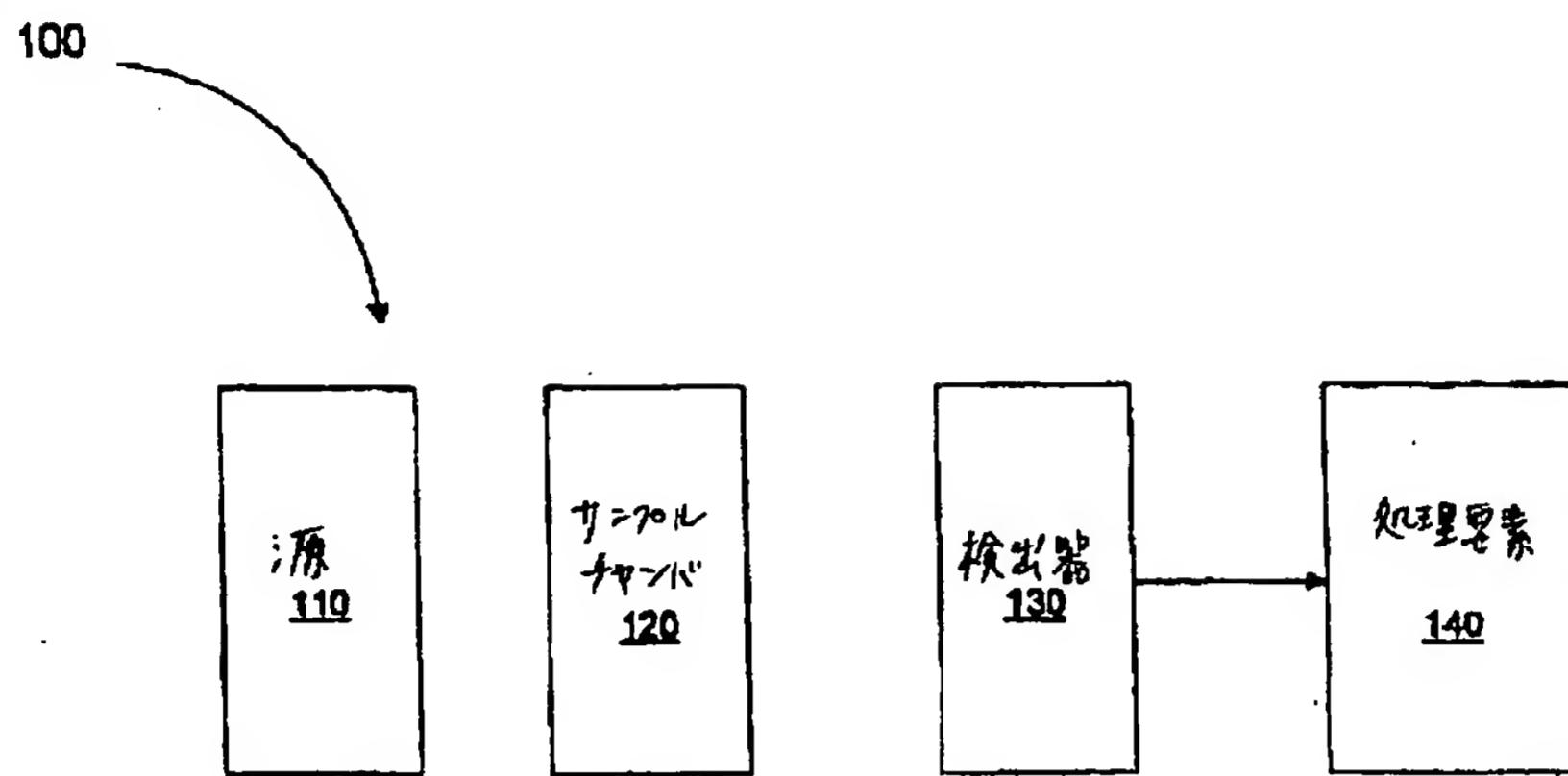
【図2】



[図3]



【図4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Inte nal Application No PCT/IB 98/01492
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N21/31		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 94 08237 A (UNIVERSITY OF TEXAS) 14 April 1994 see page 1, line 15 - line 20 see page 4, line 8 - line 14 see page 6, line 31 - page 7, line 3 see page 7, line 19 - line 22 see page 13, line 21 - line 32 see page 15, line 30 - page 16, line 11 see page 17, line 3 - line 8 see page 17, line 17 - line 21 see page 20, line 26 - page 31, line 19 see page 46, line 26 - page 47, line 2 see figure 6</p> <p>—/—</p>	1-3, 11-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 November 1998		Date of mailing of the international search report 08/12/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Thomas, R.M.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	inal Application No
PCT/IB 98/01492	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 210 417 A (RADIOMETER) 4 February 1987 see page 1, line 4 - line 7 see page 2, line 13 - line 17 see page 3, line 23 - page 4, line 6 see page 6, line 27 - page 7, line 8 see page 7, line 12 - line 31 see page 9, line 15 - line 23 see page 11, line 7 - line 20 see page 11, line 31 - page 12, line 10 see page 14, line 1 - line 17 see page 18, line 7 - line 11 see figure 2 --- DATABASE WPI Section Ch, Week 7933 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 79-60637B XPO02086008 & JP 54 084781 A (HITACHI), 5 July 1979 see abstract --- EP 0 693 682 A (AVL) 24 January 1996 see page 2, line 11 - line 13 see page 3, line 29 - page 4, line 17	1-3, 8, 13, 14, 16
A		1, 13
A		1, 3, 14

Form PCT/IB/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No	
			PCT/IB 98/01492	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9408237 A	14-04-1994	AU 5141093 A EP 0663070 A	26-04-1994 19-07-1995	
EP 0210417 A	04-02-1987	DK 292886 A, B, US 4997769 A	22-12-1986 05-03-1991	
EP 0693682 A	24-01-1996	AT 400639 B AT 141194 A DE 59502741 D JP 8054337 A	26-02-1996 15-06-1995 13-08-1998 27-02-1996	

フロントページの続き

(81) 指定国 E P (A T, B E, C H, C Y,
D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I
T, L U, M C, N L, P T, S E), O A (B F, B J
, C F, C G, C I, C M, G A, G N, G W, M L,
M R, N E, S N, T D, T G), A P (G H, G M, K
E, L S, M W, S D, S Z, U G, Z W), E A (A M
, A Z, B Y, K G, K Z, M D, R U, T J, T M)
, A L, A M, A T, A U, A Z, B A, B B, B G,
B R, B Y, C A, C H, C N, C U, C Z, D E, D
K, E E, E S, F I, G B, G D, G E, G H, G M
, H R, H U, I D, I L, I S, J P, K E, K G,
K P, K R, K Z, L C, L K, L R, L S, L T, L
U, L V, M D, M G, M K, M N, M W, M X, N O
, N Z, P L, P T, R O, R U, S D, S E, S G,
S I, S K, S L, T J, T M, T R, T T, U A, U
G, U S, U Z, V N, Y U, Z W

F ターム(参考) 2G045 AA13 CA02 DA51 FA13 FA29

GC10 JA03

2G059 AA01 BB13 CC18 DD13 EE01

EE12 FF08 FF10 MM01 MM02

NN01 NN06